

Эпидемиология оппортунистических микозов

В. В. Шкарин, Н. В. Саперкин

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

В обзоре обсуждается возможность сочетанности некоторых микозов (аспергиллез, кандидозы, пневмоцистоз, криптококкоз) с возбудителями инфекционных и паразитарных болезней. Особое внимание уделено эпидемиологическим характеристикам указанных форм инфекционного процесса. Проблема сочетанности микозов в целом в настоящее время изучена недостаточно. Подобные клинические формы могут встречаться в практике врача-дерматовенеролога и эпидемиолога и требуют подробной характеристики.

Ключевые слова: **аспергиллез, кандидоз, криптококкоз, пневмоцистоз, сочетанность, коинфекция.**

Контактная информация: saperkinv@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (3): 21—31.

Epidemiology opportunistic mycoses

V. V. Shkarin, N. V. Saperkin

Nizhny Novgorod state medical academy
10/1 Minin & Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russia

The review touches upon a problem of coinfection caused by several important fungal infections (aspergillus, candida, pneumocystis, cryptococcus) and infectious or parasitic diseases. The authors also investigate epidemiologic determinants of such clinical forms of pathologic process. There are a lot of scientific gaps in the studying coinfections concerning mycosis and other infections. Physicians and infection control practitioners sometimes reveal such cases therefore complex characteristics of the coinfections is required.

Key words: **aspergillosis, candidosis, cryptococcosis, pneumocystosis, coinfection.**

Corresponding author: saperkinv@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 3: 21—31.

■ Оппортунистические микозы за последнее десятилетие стали важной проблемой здравоохранения как в нашей стране, так и во многих странах мира. Рост числа случаев ВИЧ-инфекции, широкое применение иммуносупрессантов, цитостатиков, кортикостероидов, антибиотиков широкого спектра действия, инвазивных диагностических и лечебных процедур — только часть причин, вследствие которых число грибковых инфекций значительно увеличивается [1].

При этом следует отметить увеличение числа публикаций, в которых отмечается рост сочетанности микозов с различными инфекциями, а также увеличение в их структуре числа инвазивных микозов, характеризующихся тяжестью клинических проявлений и неблагоприятным прогнозом [1—4]. В настоящей работе на примере четырех микозов (кандидоз, аспергиллез, криптококкоз и пневмоцистоз) представлена коморбидность данной патологии.

Кандидоз — антропонозный микоз с контактным механизмом передачи возбудителя, характеризующийся поражением кожи, слизистых оболочек и внутренних органов. Из числа условно-патогенных дрожжевых аспорогенных грибов *Candida* spp. преобладающее значение в патологии человека имеют *Candida albicans*, реже *C. tropicalis* и др. Кандидоз часто является вторичной суперинфекцией при ряде инфекций (чаще всего ВИЧ), а также сочетанной патологией с многочисленными представителями условно-патогенной микрофлоры (рис. 1).

Инвазивные грибковые поражения (микозы) относятся к числу наиболее часто регистрируемых заболеваний как на ранних, так и на поздних стадиях

у людей, страдающих ВИЧ-инфекцией. В начале эпидемии ВИЧ-инфекции они обуславливали даже летальные исходы. В 64% случаев грибковые заболевания у ВИЧ-инфицированных представлены монокультурой *C. albicans* с другими видами грибов — 33% [5].

Следует отметить, что при кандидозе у ВИЧ-инфицированных в зависимости от путей передачи и временного периода развития эпидемического процесса меняется структура вторичных заболеваний у больных с ВИЧ-инфекцией. Так, по данным И. М. Фазулзяновой (2010), в Татарстане в третий период эпидемического процесса по сравнению со вторым первое место по частоте встречаемости как при внутривенном, так и при половом пути инфицирования ВИЧ занимают кандидозы (61,3 и 64,7% соответственно).

Описан случай сочетанной инфекции в форме туберкулеза и легочного кандидоза, обусловленной *M. tuberculosis* и *C. albicans*, у иммунокомпетентного пациента, женщины 22 лет. Из клинических проявлений отмечались лихорадка и кровохарканье. Подобные микст-формы, как известно, встречаются достаточно редко [6]. Редкий случай множественного глубокого поражения, вызванного *C. albicans*, в сочетании с туберкулезным спондилитом описан у ранее здорового молодого человека 19 лет. Основными клиническими симптомами являлись лихорадка в течение 1 мес. и боль в пояснице, из сопутствующих состояний — синдром жжения в полости рта [7].

Интересные данные получены в крупном когортном эпидемиологическом исследовании (80 219 пациентов), основанном на результатах эндо-



Рис. 1. Варианты сочетанности кандидозов с инфекционными и паразитарными болезнями

скопий, которые проводились с 2002 по 2014 г. Установлено, что за 13 лет распространенность кандидозного эзофагита возросла у неВИЧ-инфицированных больных (с 0,6 до 2,5%; $p < 0,01$), но снизилась у ВИЧ-инфицированных пациентов (с 13,6 до 9,0%; $p = 0,097$). Повышение возраста, наличие ВИЧ, прием кортикостероидов в высоких дозах были независимо связанными с кандидозом пищевода факторами риска. Напротив, прием алкоголя, наличие других инфекций, диабет, противоопухолевые средства, ингибиторы протонной помпы не относились к таковым факторам риска [8]. Необычный случай сочетанной инфекции в виде кандидоза пищевода описан у ВИЧ-инфицированного пациента с репликацией вируса ниже детектируемого уровня без приема антиретровирусных средств. У этого пациента также имелись гепатит С и компенсированный цирроз, что в целом может объяснять многофакторную природу дезорганизации иммунной системы [9].

Имеются данные о распространенности кандид на низком уровне у больных с эндоцервицитом хламидийного генеза. При этом сочетанная инфекция с *C. albicans* обнаружена в 9,2% случаев, а с *C. tropicalis* — в 0,2% случаев [10]. Имеются данные о сочетанном характере инфекционного процесса при рефрактерном периодонтите и некрозе пульпы, когда в колонизации полости рта одновременно принимают участие два оппортунистических патогена — *C. albicans* и *Fusobacterium nucleatum* [11].

Повышение частоты сочетанных инфекций *H. pylori* + *C. albicans*, по данным некоторых авторов, может зависеть от возраста (пожилые люди), пола, а также приема пациентами ингибиторов протонной помпы, что рассматривается как факторы риска грибковой колонизации желудка и приводит к диспепсическим состояниям. При этом грибы, вероятно, видоизменяют компоненты своей клеточной стенки, что и ведет к колонизационной активности [12]. Сочетанные формы инфекций кровотока, когда одним из компонентов был *C. albicans*, а другими — коагулазонегативные стафилококки, энтерококки и клебсиеллы, наблюдались в 14% случаев ($n = 280$), зарегистрированных в течение 16-летнего периода наблюдения. Подобные микст-формы инфекции отличались увеличением длительности заболевания и трехкратным повышением летальности [13].

Исследования среди детей, больных паразитами [14], привели к выявлению у подавляющего числа пациентов энтеробиоза (70%), а также лямблиоза (12%), тениаринхоза (8%), бабезиоза (4%). У данных пациентов при дисбактериозе третьей степени обнаружено сочетание двух микроорганизмов в 32,2% случаев от общего числа больных, а сочетание трех возбудителей — у 25% пациентов (*Proteus* spp. + *S. aureus* + *Candida* spp., а также *Candida* spp. + *S. aureus* + *P. aeruginosa*).

В одном из исследований [15] было изучено взаимодействие кандид и энтерококков на уровне биотопа у женщин репродуктивного возраста. Полученные результаты свидетельствуют о выраженных антагонистических взаимоотношениях между энтерококками и кандидами, что проявляется подавлением кандид на фоне нормальной или повышенной концентрации *Enterococcus* spp. в данном биотопе.

Для выяснения механизмов антагонистических взаимоотношений между энтерококками и кандидами авторами проведены эксперименты *in vitro*. Выявлено достоверное снижение адгезии *C. albicans* на вагинальных эпителиоцитах под действием метаболитов энтерококков *E. faecalis* и *E. faecium* в 1,34 ($p = 0,036$) и 1,29 раза соответственно ($p = 0,041$). Таким образом, антифунгальный эффект энтерококков в отношении кандид в большей степени обусловлен подавлением адгезии кандид на вагинальном эпителии, что может приводить к ускоренной элиминации *Candida* spp. из вагинальной полости.

В литературе описан случай у мужчины 22 лет сочетанной инфекции с летальным исходом, а именно грибкового сепсиса кандидозной этиологии, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВ) на фоне ВИЧ-инфекции [1]. Судебно-медицинский диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний (стадия IVB), фаза прогрессирования (СПИД). Диссеминированная микотическая инфекция (грибковый сепсис) с поражением сердца, оболочек головного мозга и легких (грибковый панкардит, грибковый лептоменингит, грибковое поражение легких). ЦМВ.

Установлено, что совместное существование *C. albicans* и *S. aureus* наблюдается в условиях полимикробных биопленок. Стафилококки прочно прикрепляются к гифам гриба, что оказывает существенное влияние на вирулентность. Ассоциация *S. aureus* с гифами делает бактерии менее чувствительными к антибиотикам, утяжеляет клиническое течение, а также способствует распространению инфекции [16]. В другой работе, по инфекциям кровотока, было установлено 110 (5,3%) случаев сочетанных форм, при этом связь MRSA (метициллинрезистентного золотистого стафилококка) с кандидемией (предшествующей или обнаруженной одновременно) отмечена в 60,9 и 20% случаев соответственно. В динамике наблюдалось снижение частоты сочетанных инфекций с 1,12 до 0,53 на 100 000 населения [17].

Аспергиллез определяется как болезнь, вызванная различными видами плесневых грибов рода *Aspergillus* spp., и чаще протекает с преимущественным поражением легких, у лиц с иммунодефицитами принимает тяжелое септическое (генерализованное) течение. Несмотря на повсеместное присутствие во внешней среде *Aspergillus* spp., у иммунокомпетентных

людей инвазивный аспергиллез обычно не возникает, поскольку макроорганизм защищен от возбудителей оппортунистических микозов. Тем не менее в последние годы отмечено увеличение частоты инвазивного аспергиллеза у больных без типичных факторов риска, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, респираторным дистресс-синдромом взрослых, острой почечной недостаточностью, ожогами, тяжелой бактериальной инфекцией на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия, у пациентов, страдающих хроническими синуситами и отитами [18—20].

Особый клинико-эпидемиологический интерес представляет сочетание *Aspergillus* spp. с вирусами, отличными от ВИЧ. В систематическом обзоре проанализированы варианты развития инвазивного легочного аспергиллеза на фоне гриппа у 68 пациентов. При этом отмечена значительная летальность, обусловленная сочетанной инфекцией (47%) [21]. Тяжелое течение геморрагической лихорадки у пациента 40 лет, госпитализированного в отделение реанимации в Китае, осложнилось сочетанной инфекцией, обусловленной MRSA, *Acinetobacter baumannii*, грибами аспергиллами и представителями семейства мукоровых [22]. Описан случай пневмонии в Турции после трансплантации сердца на фоне иммуносупрессивной терапии. Поражение легких у этого пациента было обусловлено сочетанной инфекцией аспергилла с ЦМВ [23].

ЦМВ-инфекция, нередко возникающая у людей после пересадки почки, как известно, является предрасполагающим фактором присоединения грибковой или бактериальной инфекции. В редких случаях также на-

блюдается сочетанность этого вируса и аспергилла. Известен случай инвазивного легочного аспергиллеза и цитомегаловирусного пневмонита у реципиента почки, мужчины 68 лет, в Китае. Подобная сочетанная инфекция с поражением легких встречается, как отмечают авторы, достаточно редко [24].

Сочетанность аспергиллеза с другими инфекциями и паразитомами, по данным литературы, представлена на рис. 2. Довольно скромный уровень таких форм инфекции, скорее всего, связан с небольшим числом исследований по данной проблеме. Способность аспергилла колонизировать эхинококковую цисту с образованием аспергилломы неоднократно отмечена в литературе, прежде всего у иммунокомпрометированных пациентов. В то же время выявлен редкий случай такой сочетанной инфекции (легочный эхинококкоз и аспергиллез) в Гане у женщины 60 лет с нормальной функцией иммунной системы [25]. Сочетанная инфекция, обусловленная присутствием *Aspergillus niger* и *E. granulosus*, в виде гидатиды и аспергилломы была идентифицирована у женщины 34 лет. Аспергиллома представляла собой конгломерат грибковых гиф, воспалительных клеток, фибрина, слизи и тканевых элементов. Пациентка страдала легкой формой талассемии и в течение длительного времени предъявляла жалобы на боли в груди, диспноэ, непродуктивный кашель, а также кровохарканье. В систематическом обзоре, проведенном теми же авторами, установлено 22 подтвержденных случая аналогичной микст-инфекции, выявленной с 1995 по 2014 г. [26]. В Китае описан случай сочетанной инфекции *Aspergillus* spp + *S. stercoralis* (аспергиллезная пневмония и легочный стронгилоидоз как диссеминированная форма паразитоза), об-



Рис. 2. Сочетанность аспергиллеза с инфекционными и паразитарными болезнями

наруженный у 74-летнего пациента с аутоиммунным панкреатитом в анамнезе [27].

По данным ряда авторов, аспергиллез легких был диагностирован у 19,2% больных туберкулезом легких [28]. При этом зараженность больных туберкулезом легких в сочетании с аспергиллезом легких и аскаридозом достоверно отличалась от аналогичного показателя населения, и прослеживалась тенденция к его повышению по сравнению с показателями, полученными при обследовании больных туберкулезом легких. С учетом этого авторы предполагают роль аскаридоза как фактора риска в развитии аспергиллеза легких у больных туберкулезом. Случай сочетанной инфекции ЦНС, вызванной двумя оппортунистическими микроорганизмами — аспергиллом и *M. tuberculosis*, был установлен у женщины 33 лет, которая перенесла пересадку почки, в Турции. Это заболевание закончилось летальным исходом [29].

Аспергиллы нередко становятся компонентом сочетанной инфекции в случае тяжелой иммуносупрессии, которая может наступить после трансплантации пуповинной крови, в частности, по поводу острой миелогенной лейкемии. У пациентки 28 лет было выявлено тяжелое массивное поражение легких, обусловленное аспергиллами в сочетании с ЦМВ и комплексом *M. avium* [30].

Достоверно более высокую зараженность *A. lumbricoides* больных туберкулезом легких можно рассматривать как фактор, провоцирующий манифестацию/обострение туберкулезного процесса, поскольку он сопровождается снижением соотношения интерферон- γ /интерлейкин-4. Существенную роль должен играть миграционный период личинок паразита в легких, продолжающийся 2 нед., когда происходят непосредственное повреждение ткани легкого и, возможно, активация и распространение туберкулезной инфекции.

В литературе описан случай сочетанной бактериально-грибковой инфекции *Nocardia* spp. + *Aspergillus* spp. у пациента 53 лет со стероид-зависимым язвенным колитом на фоне лечения иммуносупрессивным препаратом *golimumab*. Из сопутствующих состояний имелась лимфома Ходжкина в стадии ремиссии, в анамнезе — хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоэктазы [31]. В Индии у пациента с ювенильным ревматоидным артритом в форме болезни Стилла, который получал высокие дозы пероральных кортикостероидов, развившаяся пневмония была обусловлена сочетанной инфекцией *A. flavus* + *Nocardia* spp. Этот процесс, очевидно, развился на фоне имевшейся у пациента иммуносупрессии [32]. Необычный случай микст-инфекции — *L. pneumophila*, серогруппа 8 и *A. fumigatus* — был выявлен у пациента 60 лет, госпитализированного в реанимацию, в связи с острой дыхательной недостаточностью,

во Франции. Было установлено одновременное развитие легионеллезной пневмонии и аспергиллезного абсцесса легких. Заболевание закончилось летальным исходом [33].

Несомненный интерес представляет описанный в литературе случай инвазивного аспергиллеза как проявление суперинфекции на фоне тяжелой стафилококковой пневмонии [19]. Авторы отмечают относительную редкость грибковых поражений легких, неспецифичность их клинических проявлений, многообразие рентгенологических признаков, что создает трудности в своевременной диагностике инвазивного аспергиллеза. По их мнению, аспергиллез легких является достаточно редким проявлением суперинфекции на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия и возникает как результат последовательно развивающихся событий: подавление антибиотиками чувствительной к ним микрофлоры, нарушение микробного баланса, размножение микроорганизма, устойчивого к антибиотику, накопление биомассы микроба, достаточной для возникновения и развития инфекционного процесса. С учетом конкретности описанного случая предполагается, что условия труда пациентки способствовали попаданию избыточного количества спор грибов в дыхательные пути. Развившаяся тяжелая стафилококковая инфекция привела к снижению иммунитета, длительная терапия антибиотиками широкого спектра действия подавила чувствительную к ним микрофлору, чей ареал заняли грибы. В результате у больной имело место повторное заражение новым инфекционным агентом в условиях незавершенного инфекционного процесса, вызванного другим микроорганизмом. Фактически можно утверждать о феномене суперинфекции.

Редкий случай, когда два филаментозных гриба выступают в виде сочетанной инфекции *Mucor* spp. + *Aspergillus fumigatus*, описан у пациента 78 лет в Перу. Авторы указывают на значение иммуносупрессии как необходимой почвы для возникновения подобного состояния. Данный пациент прошел лечение с диагнозом риноцеребральный мукормикоз, аспергиллез пазух, сахарный диабет 2-го типа [34]. Известен случай сочетанной формы инвазивного аспергиллеза на фоне сахарного диабета у женщины 53 лет в Индии. Патологический процесс был обусловлен аспергиллом и мукором, при этом наблюдались лишь минимальные изменения со стороны легких (Gupta). Описан случай двустороннего паралича голосовых связок, обусловленный сочетанной инфекцией *A. fumigatus* + мукор, что встречается, по мнению некоторых авторов, не так часто. Пациент — молодая женщина, 27 лет, с внебольничной пневмонией и сахарным диабетом — был выявлен в Индии. Несмотря на предпринятое лечение, больная погибла вследствие дыхательной недостаточности [36].

Еще один случай сочетанной инфекции, вызванной аспергиллами + мукомами, был описан у женщины 58 лет, проходившей курс химиотерапии по поводу острого миелолейкоза. Авторы подчеркивают важность своевременной диагностики подобных состояний у пациентов гематологического профиля [37].

Мукормикоз считается редким заболеванием среди иммунокомпетентных людей, в том числе негематологических больных. В то же время был описан случай инвазивной сочетанной грибковой инфекции у 17-летнего юноши с легочным аспергиллезом (*A. niger*) и диссеминированным мукормикозом (*Rhizomucor pusillus*). Пациент ранее не имел факторов риска подобной патологии, иммунокомпетентен, в анамнезе эпизод припадка через несколько дней после падения с мотоцикла [38]. Сочетанность *A. flavus* и *Rhizopus arrhizus* также может приводить к патологии лор-органов. Подобный случай острого риносинусита тяжелого течения с поражением глазницы и явлениями очагового менингита был, в частности, описан у мужчины 68 лет [39].

В литературе описана сочетанная грибковая форма склероkerатита у женщины 78 лет, вызванная двумя грибами из разных семейств — *Scedosporium apiospermum* и *Aspergillus cibarius*, что указывает на этиологическое значение последнего возбудителя в патологии человека [40].

Таким образом, в настоящее время накапливается все больше данных, что патогенетический потенциал грибов *Aspergillus* spp. проявляется не только у пациентов с иммунодефицитами, но и у людей с нормальной функцией иммунной системы. Несмотря на недостаточную изученность феномена сочетанности этого гриба с другими возбудителями, описано много ситуаций ассоциации *Aspergillus* spp. с бактериями, вирусами (ВИЧ, ЦМВ), а также грибами, относящимися к различным родам и семействам (в частности, аскомицеты, зигомикоты). Кроме того, необходимо обратить внимание на возможность микст-форм, образованных *Aspergillus* spp. и гельминтами (круглые и ленточные черви).

Криптококкоз представляет собой сапронозный микоз с аспирационным механизмом передачи возбудителя и характеризуется поражением кожи, слизистых оболочек полости рта и носа, ЦНС и крови. Возбудителем выступает условно-патогенный одноклеточный дрожжеподобный грибок *Cryptococcus neoformans*. Он выделен из помета голубей, почвы (в частности, почвы скотных дворов), а также с кожи, слизистых оболочек, из мочи и испражнений людей. Криптококк также выявлен у кошек, собак, лошадей, коров и других животных. Механизм передачи возбудителя преимущественно аспирационный, хотя возможны также алиментарный и контактно-бытовой пути передачи. Кроме того, все большее внимание ученых привлекает *C. gattii*, который может вызывать

инфекционный процесс и у иммунокомпетентных людей [41].

Заболевания встречаются повсеместно, носят спорадический характер, хотя описаны и групповые случаи, связанные с вдыханием контаминированной пыли при работе в старых строениях, загрязненных пометом голубей. В экономически развитых странах частота криптококкоза составляет 30—66 случаев на 1 000 000 населения в год. Важнейшим фактором риска является ВИЧ-инфекция. Начиная с 80-х годов XX века в мире наблюдается значительный рост числа заболеваний криптококкозом у лиц, зараженных ВИЧ. На их долю приходится 3—6% пациентов в европейских странах и 7—8% в США [42]. В настоящее время криптококкоз входит в число трех наиболее опасных для жизни оппортунистических инфекций у больных СПИД [43, 44]. Данные о заболеваемости в России отсутствуют [20, 45].

У ВИЧ-инфицированных пациентов в отсутствие антиретровирусной терапии частота заболевания криптококкозом составляет от 4 до 30% [46]. Особенностью заболевания является тяжесть клинических проявлений и очень высокая летальность. При криптококковом менингоэнцефалите у ВИЧ-инфицированных нелеченных пациентов она достигает 100%. Летальность при криптококкозе в США составляет 12%, а в странах Африки — 75—90%. По оценке международной благотворительной ассоциации AVERT, ежегодно от криптококковой инфекции умирают около 500 тыс. человек [46].

В одной из немногочисленных публикаций, связанных с исследованием сочетанности криптококкоза и ВИЧ-инфекции, показано, что диссеминированный криптококкоз у ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается при резко выраженном иммунодефиците (CD-4 лимфоциты < 100 в 1 мкл) в виде генерализованной формы с поражением ЦНС и других внутренних органов, характеризуется тяжелым прогрессирующим течением. По мнению авторов, особенностью течения диссеминированного криптококкоза при ВИЧ-инфекции является развитие манифестного поражения ЦНС при отсутствии каких-либо клинических признаков нарушения со стороны внутренних органов. Патоморфологическая картина при такой форме криптококкоза у ВИЧ-инфицированных пациентов представлена множественными фокусами некроза со скоплениями криптококков в различных органах со слабовыраженной воспалительной реакцией. Безусловно, важна своевременная диагностика криптококкоза у ВИЧ-инфицированных больных, которая должна быть комплексной с включением обязательного микологического исследования ликвора и другого патологического материала, в зависимости от локализации очага поражения [47]. Наличие легочной сочетанной инфекции подтверждено у больного СПИД в Китае путем выделения из бронхоаль-

веолярного лаважа *C. neoformans* и *Pneumocystis jiroveci* [48].

Имеются сведения о восьми случаях криптококкоза, сочетающегося с *Penicillium marneffeii*, у людей, зараженных ВИЧ, зарегистрированных во Вьетнаме. Возраст указанных больных составлял от 23 до 29 лет. Необходимо отметить, что указанные патогены считаются одними из ведущих возбудителей оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных лиц в Юго-Восточной Азии, занимая после туберкулеза второе и третье ранговые места соответственно [49].

Важно отметить, что криптококки способны вызывать сочетанные инфекции не только при ВИЧ-инфекции. У коренного жителя Австралии с ожоговым сепсисом при лабораторном исследовании был выявлен легочный криптококкоз в сочетании с инфицированием *M. eprae* [50]. Эндемичные по лепре территории находились в северной части страны, где проживало коренное население Австралии. В настоящее время эта инфекция регистрируется с частотой 5—13 на 100 000 населения в год. Авторы обращают внимание на необходимость настороженности в отношении лепры в странах с низкой ее распространенностью, особенно в группах риска, а также среди людей, родившихся на эндемичных территориях [50]. В литературе имеются описания еще трех аналогичных случаев сочетанности криптококкоза с *M. leprae*: в Бразилии у мужчины 65 лет и в Японии [51, 52]. Больные системной красной волчанкой, как известно, в силу наблюдаемой иммуносупрессии проявляют восприимчивость к инфекции, в том числе полимикробной этиологии. Подобная ситуация была описана в Таиланде у пациента (женщина, 34 года) с развившимся осложнением в виде сочетанной инфекции, вызванной *C. neoformans* и *B. mallei* [53].

Необходимо отметить наличие сравнительно немногочисленных данных о сочетанности *C. neoformans* и *M. tuberculosis* у иммунокомпрометированных больных. В частности, подобный случай был описан у взрослого в работе [54]. При обследовании ребенка 9 лет с системной красной волчанкой с подозрением на воспалительный процесс была установлена микст-инфекция: из ликвора культуральным методом изолирована культура криптококка, а полимеразная цепная реакция подтвердила наличие *M. tuberculosis*. Поражение ЦНС у больных системной красной волчанкой в целом отмечено у 3% больных с инфекционными осложнениями [55]. Аналогичные случаи были ранее выявлены у женщины 45 лет с системной красной волчанкой в Турции, у ребенка 10 лет, у женщины 46 лет с ретикулярно-клеточной саркомой, у мужчины 31 года с ВИЧ-инфекцией, у мужчины 51 года с хроническим эпидимитом, у мужчины 61 года с макроглобулинемией Вальденстрема, у женщины 25 лет, а также у мужчины 43 лет с ВИЧ-инфекцией [56—63].

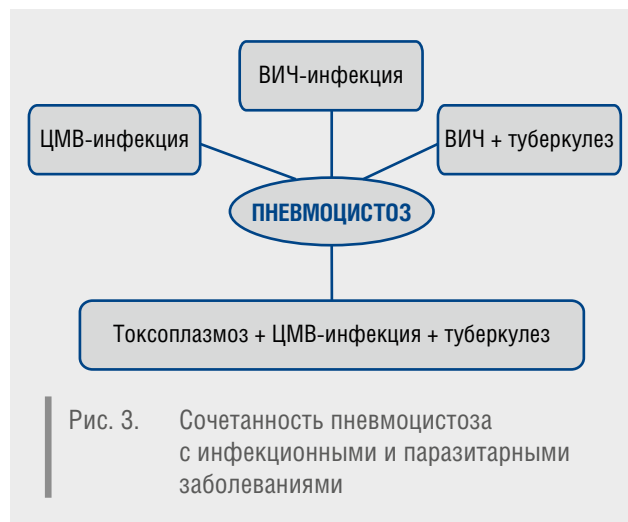
Любопытный случай сочетанной инфекции у ранее здоровой женщины 18 лет был выявлен в Канаде. Возбудителями выступали *C. gattii*, обусловивший поражение легких и ЦНС, и *M. tuberculosis*, вызвавший легочную форму инфекции. Указанные патогены были выделены при бронхоскопии и из ликвора. В анамнезе — прием кларитромицина за несколько дней, две поездки в Индию за предшествующие три года, а также отсутствие посещения эндемичных по *C. gattii* регионов. Авторы предполагают, что одновременное попадание в организм здорового человека указанных возбудителей ведет к снижению функции иммунитета и создает почву для развития сочетанной инфекции [64].

Таким образом, немногочисленные данные, полученные в разных странах, позволяют говорить о возможности сочетанности криптококков с некоторыми бактериями, вирусами (прежде всего ВИЧ) и грибами. Сочетание *C. neoformans* и *M. tuberculosis* отмечается в редких случаях, причем все их объединяет наличие иммуносупрессивных состояний, создающих реальный риск возникновения подобной сочетанной инфекции. Микст-инфекция, при которой оба компонента представлены грибами, может представлять особую важность в клинико-эпидемиологическом отношении для ВИЧ-инфицированных лиц. В то же время не всегда фактором риска развития криптококковой микст-инфекции является наличие у человека явных признаков иммунодефицита, что требует дополнительного изучения.

Пневмоцистоз является респираторной инфекцией, вызываемой паразитом, чье таксономическое положение вызывает споры. Заболевание протекает у лиц с иммунодефицитами и явлениями тяжелой дыхательной недостаточности. Оно относится к наиболее важным СПИД-индикаторным инфекциям. Возбудитель — *Pneumocystis carini* — условно-патогенный внеклеточный паразит, которого первоначально относили к простейшим, а затем, с 1988 г. — к примитивным грибам. Жизненный цикл пневмоцисты проходит в альвеолах легкого [18].

Пневмоцистоз характеризуется повсеместным распространением и относится к зооантропонозам. Источником возбудителя выступает не только человек, но и домашние и сельскохозяйственные животные, а также грызуны. Механизмы передачи инфекции — аэрозольный и вертикальный. Постинфекционный иммунитет, как известно, является преимущественно гуморальным, но определенную роль играет и Т-клеточное звено, местный секреторный иммунитет. Характерна спорадическая заболеваемость, однако в группах риска могут возникать вспышки, наиболее часто — в детских учреждениях и стационарах при наличии больных с клинически выраженной пневмоцистной пневмонией.

По данным литературы, сочетанность пневмоцистоза с другими инфекциями и паразитозами



относительно невелика (рис. 3). Скорее всего, это связано с недостаточной изученностью проблемы.

Инфицированность медицинских работников может достигать 30—50%, что свидетельствует о наличии внутрибольничного резервуара возбудителя, и особенно в отделениях для пациентов с иммунодефицитным состоянием. Количество больных с пневмоцистной пневмонией составляет 5,6—8,5% от всех госпитализированных больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [65]. Пневмоцистная пневмония на фоне иммунодефицитных состояний у больных СПИД является одной из основных причин летальных исходов.

Развитие заболевания в основном связано с активацией латентной инфекции на фоне иммунодефицита в результате нарушения клеточного и гуморального иммунитета. Весь жизненный цикл развития возбудителя происходит в альвеолах. Развивается механическое повреждение интерстиция, ослабляется растяжимость альвеол при дыхательной экскурсии, увеличивается толщина альвеолярной стенки в 5—20 раз, возникает снижение жизненной емкости легких, что приводит к тяжелой дыхательной недостаточности. Особенностью пневмоцистной пневмонии у больных СПИД является ее медленное развитие. Время от начала продромальных явлений до появления выраженных симптомов поражения легких составляет до 4 нед. и более. Вместе с тем у этих больных может возникать внелегочный пневмоцистоз с поражением различных органов.

Сочетание *P. jirovecii* с грибами *A. fumigatus* было диагностировано в Турции у женщины 49 лет при лабораторном исследовании бронхоальвеолярного лаважа. Из сопутствующей патологии у пациентки необходимо отметить сахарный диабет, что повлияло на восприимчивость к инфекции [66]. Многие авторы отмечают существенные последствия и неблагоприятный прогноз для пациентов, имеющих подобную со-

четанную инфекцию. В частности, указанный вариант заболевания был выявлен у женщины 59 лет, страдавшей астроцитомой и проходившей курс терапии высокими дозами кортикостероидов [67].

В последние годы ВИЧ-инфекция у детей становится одной из самых актуальных проблем в мире. В большинстве своем инфицирование происходит вертикальным механизмом. Частота передачи ВИЧ от матери ребенку в России составляет 11% [69]. ВИЧ-инфекция у детей, зараженных перинатально, как правило, развивается стремительно и протекает более тяжело, чем у детей, инфицированных в постнатальный период [68].

В литературе приводится неординарный случай внутриутробного заражения ВИЧ-инфекцией, когда в стационар был госпитализирован ребенок 4 мес. жизни, родившийся от пятой беременности, которая протекала на фоне наркотической и алкогольной зависимости, ВИЧ-инфекции, хронических вирусных гепатитов В и С и сифилиса. С присоединением оппортунистической инфекции (пневмоцистной инфекции) ребенок умер [69].

Клиническая и лабораторная диагностика вторичных поражений у ВИЧ-инфицированных трудна из-за отсутствия патогномичных симптомов и надежных лабораторных критериев. Рутинные серологические методы малопригодны из-за выраженного иммунодефицита. Кроме того, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции на фоне глубокого поражения иммунной системы часто развивается несколько оппортунистических заболеваний одновременно, что существенно влияет на эффективность диагностики и лечения. Так, в последнее время часто регистрируется сочетание пневмоцистной пневмонии с туберкулезом и ЦМВ-инфекцией [65].

Установлено, что активация латентной ЦМВ-инфекции и развитие манифестных форм инфекции происходят, как правило, на фоне выраженных иммунодефицитных состояний (Каражас Н. А., 2002). Этим же автором обосновано значение пневмоцистоза и ЦМВ-инфекции на основании выявления маркеров данных инфекций у ВИЧ-инфицированных и больных СПИД лиц: у 61,7% обследованных была верифицирована пневмоцистная этиология пневмоний, у 20% этих больных обнаружены признаки манифестных, а у 77,3% — латентных форм ЦМВ-инфекции.

Заключение

Комплексное изучение сочетанных инфекций, в этиологии которых одним из компонентов выступают грибы, безусловно, представляет большой научно-практический интерес. Накопленные к настоящему времени клиничко-эпидемиологические данные позволяют говорить о способности грибов, занимающих разное таксономическое положение,

образовывать сочетанные формы инфекции с возбудителями многих инфекционных и паразитарных болезней. Особое значение феномен сочетанности имеет в случаях с ВИЧ-инфекцией и СПИД. В целом обращает на себя внимание недостаточная изучен-

ность различных грибковых сочетанных инфекций, дополнительной проработки требуют вопросы дифференциального диагноза таких клинических форм, а также эпидемиологические детерминанты распространения инфекций. ■

Литература

1. Yurasov V. V., Filatov A. I., Filippenkova E. I. Revealing fungal sepsis and CMV-infection associated with HIV in the forensic practice. *Problemy ekspertizy v medicine* 2012; 124: 53—54. [Юрасов В. В., Филатов А. И., Филиппенкова Е. И. Случай диагностики грибкового сепсиса и цитомегаловирусной инфекции на фоне ВИЧ-инфекции в судебно-медицинской практике. *Проблемы экспертизы в медицине* 2012; 124: 53—54.]
2. Arvanitis M., Mylonakis E. Characteristics, clinical relevance, and the role of Echinocandins in fungal-bacterial interactions. *Clin Infect Dis* 2015; (61): S630—634.
3. Barbedo L. S., Vaz C., Pais C. et al. Different scenarios for *Candida parapsilosis* fungaemia reveal high numbers of mixed *C. parapsilosis* and *Candida orthopsilosis* infections. *J Med Microbiology* 2015; (64): 7—17.
4. Tati S., Davidow P., McCall et al. *Candida glabrata* binding to *Candida albicans* hyphae enables its development in oropharyngeal candidiasis. *PLoS Pathogens* 2016; 12(3): e1005522.
5. Makarova N. Ju., Kravchenko A. V., Jurin O. G. et al. Etiology of fungal infections in people living with HIV and drug resistance of fungi to fluconazole. *Epidemiologija i infekcionnye bolezni* 2003; (2): 33—35 [Макарова Н. Ю., Кравченко А. В., Юрин О. Г. и др. Особенности этиологии грибковых инфекций у больных ВИЧ-инфекцией и лекарственная устойчивость выявленных грибковых патогенов к флюконазолу. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2003; (2): 33—35.]
6. Fontalvo D. M., Jimenez Borre G., Gomez Camargo D. et al. Tuberculosis and pulmonary candidiasis co-infection present in a previously healthy patient. *Colombia Medica (Cali, Colombia)* 2016; (47): 105—108.
7. Chen X.-H., Gao Y., Zhang Y. et al. Tuberculosis infection might increase the risk of invasive candidiasis in an immunocompetent patient *Revista do Instituto de medicina tropical de Sao Paulo* 2015; (57): 273—275.
8. Takahashi Y., Nagata N., Shimbo T. et al. Long-term trends in esophageal candidiasis prevalence and associated risk factors with or without HIV infection: lessons from an endoscopic study of 80,219 patients. *PLoS One* 2015; (10): e0133589.
9. Chen A., Shieh E., Brinkley S. et al. *Candida* esophagitis in a human immunodeficiency virus-1-positive elite controller with hepatitis C virus cirrhosis. *Open Forum Infectious Diseases* 2014; (1): ofu111.
10. Grueva E., Kovachev E. Characteristics of vaginal ecosystem in endocervicitis chlamydialis. *Akush Ginekol Sofia* 2016; (55): 3—13.
11. Wu T., Cen L., Kaplan C. et al. Cellular Components Mediating Coadherence of *Candida albicans* and *Fusobacterium nucleatum*. *J Dent Res* 2015; (94): 1432—1438.
12. Massarot S., Saniee P., Siavoshi F. et al. The effect of *Helicobacter pylori* infection, aging, and consumption of proton pump inhibitor on fungal colonization in the stomach of dyspeptic patients. *Frontiers in Microbiology* 2016; (7): 801.
13. Pammi M., Zhong D., Johnson Y. et al. Polymicrobial bloodstream infections in the neonatal intensive care unit are associated with increased mortality: a case-control study. *BMC Infectious Diseases* 2014; (14): 390.
14. Gurbanova E. V. The intestinal microbiocenosis and features of immune response in children infested with parasitoses. *Detskie infekcii* 2010; (9): 34—37. [Гурбанова Э. В. Микробиоценоз кишечника и особенности иммунного ответа у детей, больных паразитозами. *Детские инфекции* 2010; (9): 34—37.]
15. Aleksandrova N. A., Zaslavskaja M. I., Vahromova M. V. Antibiosis of enterococci and *Candida* in the vaginal biotope and in vitro. *Medicinskij al'manah* 2016; (5): 91—94. [Александрова Н. А., Заславская М. И., Вахромова М. В. Антагонистические взаимоотношения энтерококков с кандидами на уровне вагинального биотопа и в эксперименте in vitro. *Медицинский альманах* 2016; (5): 91—94.]
16. Scheres N., Krom B. P. *Staphylococcus-Candida* interaction models: antibiotic resistance testing and host interactions. *Methods in Mol Biol* 2016; (1356): 153—161.
17. Reno J., Doshi S., Tunali A. K. et al. Epidemiology of methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream coinfection among adults with candidemia in Atlanta, GA, 2008—2012. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36(11): 1298—1304.
18. Stoytschakova V. B. *Medical mycology: guideline for doctors*. M: GEOTAR-Media 2008. [Стойчакова В. Б. *Медицинская микология: руководство для врачей*. М: ГЭОТАР-Медиа 2008].
19. Ezhov A. V., Shutova N. Ju., Husainova L. F. et al. Invasive aspergillosis as a sign of superinfection associated with severe staphylococcal pneumonia. *Klinitsist* 2012; (2): 59—63. [Ежов А. В., Шутова Н. Ю., Хусайнова Л. Ф. и др. Инвазивный аспергиллез как проявление суперинфекции на фоне тяжелой стафилококковой пневмонии. *Клиницист* 2012; (2): 59—63.]
20. Enoki E., Maenishi O., Chikugo T. et al. Coinfection of *Aspergillus* and *Cryptococcus* in post-tuberculosis pulmonary cavity. *Pathol Int* 2012; 62(8): 574—576.
21. Alshabani K., Haq A., Miyakawa R. et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with influenza infection: report of two cases and systematic review of the literature. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2015; 9(1): 89—96.
22. Zhang D., Wang X., Lv J. et al. Treatment of a patient with severe hemorrhagic fever accompanied by infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *aspergillus* and *mucor*: a case report. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015; 53(12): 1028—1034.
23. Tigen E., Tigen K., Karaahmet T. et al. Concomitant *Aspergillus* and *Cytomegalovirus* infection in heart transplant: early diagnosis is the key to successful treatment. *Exp Clin Transplantation* 2009; 7(3): 168—172.
24. Siu Y.-P., Leung K.-T., Tong M. et al. Fatal case of *Aspergillus* coinfection in a renal transplant recipient suffering from cytomegalovirus pneumonitis (Case Report). *Nephrology* 2005; 10(6): 619—622.
25. Pandey P., Dixit A. K., Tanwar A. Pulmonary echinococcal cyst with a filamentous fungus co-infection. *Ghana Medical J* 2013; (47): 148—152.
26. Aliyali M., Badali H., Shokohi T. et al. Coinfection of pulmonary hydatid cyst and aspergilloma: case report and systematic review. *Mycopathologia* 2016; 181(3—4): 255—265.

27. Guo J., Sun Y., Man Y. et al. Coinfection of *Strongyloides stercoralis* and *Aspergillus* found in bronchoalveolar lavage fluid from a patient with stubborn pulmonary symptoms. *J Thorac Disease* 2015; 7(3): E43-6.
28. Davis N. A., Islamova Zh. I., Papiyeva N. N. et al. Enteric parasites in patients with tuberculosis: influence on the cytokine status and pulmonary aspergillosis. *Medicinskaja parazitologija i parazitarnye bolezni* 2016; (3): 29—33. [Давис Н. А., Исламова Ж. И., Парпиева Н. Н. и др. Кишечные паразиты у больных туберкулезом: влияние на интерлейкиновый статус и развитие аспергиллеза легких. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни* 2016; (3): 29—33.]
29. Petramfar P., Yousefian M., Ashraf M. H. et al. Meningoencephalitis with *Aspergillus* and *Mycobacterium tuberculosis* in a renal transplant recipient. *Exp Clin Transplantation* 2011; 9(1): 68—71.
30. Kaneko T., Milner D. A., Marty F. M. et al. Triple opportunistic pulmonary cavity disease after cord blood transplantation. *Transplant Infectious Disease* 2014; 16(5): 818—821.
31. Alonso-Sierra M., Calvo M., González-Lama Y. *Nocardia* and *Aspergillus* Coinfection in a Patient with Ulcerative Colitis during Golimumab Therapy. *Journal of Crohn's and Colitis* 2016; 10(9): 1127—1128.
32. Misra D. P., Parida J. R., Chowdhury A. C. et al. Pulmonary co-infection with *Nocardia* and *Aspergillus* in a patient with adult-onset Still's disease receiving steroids and tacrolimus. *Case Reports*, 2014; (nov14 1), bcr2014207335-bcr2014207335.
33. Guillouzoic A., Bemer P., Gay-Andrieu F. et al. Fatal coinfection with *Legionella pneumophila* serogroup 8 and *Aspergillus fumigatus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 60(2): 193—195.
34. Torres-Damas W., Yumpo-Cárdenas D., Mota-Anaya [Coinfection of rhinocerebral mucormycosis and sinus aspergillosis]. *Revista peruana de medicina experimental y salud publica* 2015; 32(4): 813—817.
35. Gupta V., Rajagopalan N., Patil M. et al. *Aspergillus* and mucormycosis presenting with normal chest X-ray in an immunocompromised host. *BMJ Case Reports*; 2014(apr09 1): bcr2014204022-bcr2014204022.
36. Mahadevaiah A. H., Rajagopalan N., Patil M. Coinfection of pulmonary mucormycosis and aspergillosis presenting as bilateral vocal cord palsy. *BMJ Case Reports* 2013(aug20 1): bcr2013009615-bcr2013009615.
37. Bergantim R., Rios E., Trigo F. et al. Invasive coinfection with *Aspergillus* and *Mucor* in a patient with acute myeloid leukemia. *Clinical Drug Investigation* 2013; (33): S51—5.
38. Pozo-Laderas J. C., Pontes-Moreno A., Robles-Arista J. C. et al. Infección fúngica invasiva mixta por *Rhizomucor pusillus* y *Aspergillus niger* en un paciente inmunocompetente. *Revista Iberoamericana de Micología* 2015; 32(1): 46—50.
39. Vaidya D., Shah P. Coinfection by *Aspergillus* and *Zygomycetes* species in a case of acute rhinosinusitis. *Case Reports in Otolaryngology* 2011; (2): 1—5.
40. Hayashi Y., Eguchi H., Toibana T. et al. Polymicrobial sclerokeratitis caused by *Scedosporium apiospermum* and *Aspergillus cibarius*. *Cornea* 2013; 33(8): 875—877.
41. Hagen F. Autochthonous and Dormant *Cryptococcus gattii* Infections in Europe. *Emerg Infect Dis* 2012; (18): 1618—1624.
42. Elinov N. P., Bosak I. A. Present and past of *C. neoformans* as an object for studying a potentially harmful human pathogen. *Probl med. mikologii* 2006; 8: 47—51. [Елинов Н. П., Босак И. А. Прошлое и настоящее *Cryptococcus neoformans* как объекта изучения потенциально грозного патогена для человека. *Пробл мед. микологии* 2006; 8: 47—51.]
43. Fillipova L. V., Frolova E. V. *Cryptococcus neoformans* and innate immunity. *Zh. probl. med. mikol* 2011; 13: 10—12. [Филлипова Л. В., Фролова Е. В. *Cryptococcus neoformans* и врожденный иммунитет. *Ж. пробл. мед. микол* 2011; 13: 10—12.]
44. Viviani M. A., Cogliati M., Esposto M. C. et al. Molecular analysis of 311 *Cryptococcus neoformans* isolates from a 30-month ECMM survey of cryptococcosis in Europe. *FEMS Yeast Res* 2006; 6(4): 614—619.
45. Nielsen K., Cox G. M., Litvintseva A. P. et al. *Cryptococcus neoformans* {alpha} strains preferentially disseminate to the central nervous system during coinfection. *Infect Immun* 2005; (73): 4922—4933.
46. Senior K. Do we need to pay more attention to cryptococci? *The Lancet Infectious Diseases*. Russian edition 2010; 1: 286—288.
47. Charushina I. P., Zotova N. V. Clinical and morphologic characteristic of cryptococcosis in HIV-infection. *Zhurn infektol* 2012; 4: 65—70. [Чарушина И. П., Зотова Н. В. Клинико-морфологическая характеристика криптококкоза при ВИЧ-инфекции. *Журн инфектол* 2012; 4: 65—70.]
48. Javier B., Susana L., Santiago G. et al. Pulmonary coinfection by *Pneumocystis jiroveci* and *Cryptococcus neoformans*. *Asia Pac J Tropical Biomed* 2012; (2): 80—82.
49. Le T., Hong Chau T. T., Kim Cuc N. T. et al. AIDS-associated *Cryptococcus neoformans* and *Penicillium marneffei* coinfection: A Therapeutic Dilemma in Resource-Limited Settings. *Clin Infect Dis* 2010; (51): e65—e68.
50. Edwards L. J., Price R. N., Krause V. L. et al. Detection of *Mycobacterium leprae* by PCR testing of sputa from a patient with pulmonary cryptococcus coinfection in Northern Australia. *J Clin Microbiol* 2014; (52): 3811—3812.
51. Azulay R. D., Mendonça I. R., Santos C. M. et al. Cutaneous cryptococcosis associated with lepromatous leprosy. *Int. J. Dermatol* 2001; (40): 412—414.
52. Furuta M., Obara A., Harada N. et al. *Cryptococcus neoformans* can be misidentified as a microsporidian: studies of lung lesions in leprosy patients. *J. Protozool* 1991; (38): 95S—96S.
53. Samad I., Wang M. C. L., Chong V. H. Intracerebral coinfection with *Burkholderia pseudomallei* and *Cryptococcus neoformans* in a patient with systemic lupus erythematosus. *Southeast Asia J Trop Med Public Health* 2014; (45): 352—356.
54. Huang C.-L., Chen C.-T., Wu S.-W. et al. Simultaneous coinfection with *Cryptococcus neoformans* and *Mycobacterium tuberculosis* in an adult. *QJM* 2014; (107): 223—224.
55. Martinez-Longoria C. A., Rubio-Perez J.-E., Rodriguez F. Severe meningoencephalitis co-infection due to *Cryptococcus neoformans* and *Mycobacterium tuberculosis* in a child with systemic lupus erythematosus. *Int J Infect Diseases* 2015; (33): 106—108.
56. Mete B., Saltoglu N., Vanli E. et al. Simultaneous cryptococcal and tuberculous meningitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Microbiol Immun Inf* 2016; 49: 289—294.
57. Nanda S. P., Kass I., Cohn M. et al. Coexistence of tuberculous and cryptococcal meningitis. *Pediatrics* 1957; 20: 45—52.
58. Burrows B., Barclay W. R. Combined cryptococcal and tuberculous meningitis complicating reticulum cell sarcoma. *Am Rev Tuberc* 1958; 78: 760—768.
59. Niyongabo T., Aubry P. Simultaneous association of tubercular meningitis and cryptococcal meningitis in an African with human immunodeficiency virus HIV positive serology. *Med Trop* 1992; 52: 179—181.
60. Gómez-Aranda F., López-Domínguez J. M., Muñoz Málaga A. et al. Meningitis simultaneously due to. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 588—589.
61. Costa P., Luzzati R., Nicolato A. et al. Cryptococcal meningitis and intracranial tuberculoma in a patient with Waldenström's macroglobulinemia treated with fludarabine. *Leuk Lymphoma* 2001; 28: 617—620.
62. Manfredi R., Calza L. Severe brain co-infection with. *Int J Infect Dis* 2008; 12: 438—441.
63. Grados C. D., Balo Araújo S., Benítez Díaz R. et al. Meningitis simultaneously due to cryptococcus. *Med Clin* 2009; 133: 361—362.
64. Van Tongeren L., Shaipanich T., Fleetham J. A. Coinfection with *Cryptococcus gattii* and *Mycobacterium tuberculosis* in an otherwise healthy 18-year-old woman. *Canadian Respiratory Journal* 2011; 18(4): e62—3.
65. Ermak T. N. *Pneumocyst pneumonia*, pulmonary tuberculosis and its combination in patients infected with HIV. *Epidemiologija i infekcionnye bolezni* 2008; (3): 34—38. [Ермак Т. Н. Пневмоцистная пневмония, туберкулез легких и их сочетание у больных ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2008; (3): 34—38.]

66. Özkoç S., Alpaydın A. Ö., Delibaş S. B. İnterisyel akciğer hastalığı zemininde gelişen pneumocystis jirovecii pnömonisi. *Türkiye Parazitol Derg* 2015; (39): 66—69.
67. Baumann S., Reinwald M., Haghi D. et al. Coinfection of *Pneumocystis jirovecii* and invasive pulmonary aspergillosis in an immunocompromised patient: a diagnostic challenge. *Onkologie* 2013; (36): 582—584.
68. Samitova Je.R., Savenkova M. S., Ermak T. N. et al. Clinical and morphologic observation of child with congenital pneumocystosis. *Detskie infekcii* 2016; (2): 57—61. [Самитова Э. Р., Савенкова М. С., Ермак Т. Н. и др. Клинико-морфологическое наблюдение ребенка с врожденным пневмоцистозом. *Детские инфекции* 2016; (2): 57—61.]
69. Karev V. E., Skripchenko N. V., Vahmina A. V. A death of the child with HIV associated with pneumocyst pneumonia. *Zhurn infektol* 2013; 5: 103—108. [Карев В. Е., Скрипченко Н. В., Вахмина А. В. Случай летального исхода у ребенка с ВИЧ-инфекцией и пневмоцистной пневмонией. *Журн инфектол* 2013; 5: 103—108.]

об авторах: ►

В. В. Шкарин — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России

Н. В. Саперкин — к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, зав. НИИ профилактической медицины ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье